

Médicaments antiasthmatiques

Les médicaments de l'asthme sont regroupés en 2 classes selon leur mode d'action principal : les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires.

Les agonistes β_2 inhalés sont les bronchodilatateurs les plus efficaces. Les agonistes β_2 de courte durée d'action sont essentiellement utilisés pour le traitement des épisodes dyspnéiques, alors que les agonistes β_2 de longue durée d'action sont destinés au traitement continu de l'asthme persistant en association avec les corticoïdes inhalés. Les autres bronchodilatateurs (bases xanthiques, anti-cholinergiques) peuvent être utilisés en complément des agonistes β_2 . Le traitement de l'inflammation bronchique, dès le stade d'asthme persistant léger, repose principalement sur les corticoïdes inhalés. Ces derniers ont peu d'effets indésirables aux posologies usuelles. La nouvelle classe thérapeutique des anti-leucotriènes est représentée en France par le montelukast. Il est administré par voie orale, bien toléré, et indiqué comme traitement additif à la corticothérapie. Les cromones et le kétotifène sont réservés au traitement de l'asthme léger persistant. Les agonistes β_2 , les anti-leucotriènes et les cromones sont efficaces dans la prévention de l'asthme d'effort.

Philippe DEVILLIER

Laboratoire de pharmacologie-toxicologie
Hôpital Maison Blanche
Centre hospitalier universitaire de Reims
51092 Reims Cedex
Mél: pdevillier@chu-reims.fr

Le traitement de l'asthme a pour objectifs de lutter contre le spasme permanent ou paroxystique du muscle lisse bronchique et de diminuer l'inflammation bronchique lorsque cette dernière est avérée (asthme persistant). De façon schématique, les médicaments de l'asthme sont regroupés en 2 classes selon leur mode d'action principal : les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires. La majorité de ces médicaments est administrée par voie inhalée. La forme en flacon pressurisé avec valve doseuse (aérosol-doseur) nécessite, pour un dépôt bronchique correct du médicament, une bonne coordination du déclenchement de l'aérosol et de l'inspiration (synchronisation main/poumon). En cas de mauvaise synchronisation, il est recommandé de proposer l'adjonction d'une chambre d'inhalation dont l'utilisation n'exige pas des patients une bonne synchronisation main/poumon, mais est parfois ressentie comme gênante, notamment en milieu professionnel ou scolaire. Les chambres d'inhalation, nettoyées régulièrement et correctement, permettent d'améliorer le dépôt pulmonaire et de réduire le dépôt de médicament dans l'oropharynx. Les systèmes aérosol-doseurs auto-déclenchés et les systèmes « poudres » sont particulièrement adaptés aux patients ayant une mauvaise synchronisation main/poumon, puisque l'inspiration provoque l'inhalation du produit délivré par ces systèmes.

Bronchodilatateurs

En termes de mode d'action, il faut distinguer les bronchodilatateurs qui stimulent directement les mécanismes de relaxation du muscle lisse bronchique (relaxants : agonistes β_2 , bases xanthiques) et ceux qui bloquent les effets constricteurs de certains médiateurs (anti-constricteurs : par exemple, anticholinergiques qui bloquent les effets de l'acétylcholine). Tous ces médicaments améliorent la fonction ventilatoire rapidement, en quelques minutes à 1 h environ, selon les molécules et la voie d'administration.

Agonistes β_2 ou β_2 sympathomimétiques

Les agonistes β_2 (tableau I) sont les bronchodilatateurs de référence¹ qui représentent, avec les anti-inflammatoires, les bases du traitement de l'asthme. Par voie inhalée, l'effet bronchodilatateur apparaît le plus souvent en quelques minutes et atteint son optimum en 10 à 15 min. Les agonistes β_2 stimulent les récepteurs β_2 présents sur les muscles lisses bronchiques, des grosses bronches jusqu'aux bronchioles. Les étapes déterminantes de la relaxation des muscles lisses induite par la stimulation des récepteurs β_2 passent par le déclenchement de la synthèse d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) dont l'augmentation provoque l'activation d'une cascade de réactions de phosphorylation des protéines impliquées dans la régulation du tonus musculaire lisse.² Cette action relaxante des muscles lisses bronchiques est l'effet principal des agonistes β_2 .

Des récepteurs β_2 ont été localisés au niveau des glandes à mucus et des cellules épithéliales des bronches

TABLEAU I

Classification des agonistes β_2 ou β_2-sympathomimétiques (dénominations communes internationales suivies des noms commerciaux) en fonction de leur durée d'action et de leur voie d'administration				
Agonistes β_2 de courte durée d'action			Agonistes β_2 de longue durée d'action	
<i>inhalation</i>	<i>per os</i>	<i>injectable</i>	<i>inhalation</i>	<i>per os</i>
– fénotérol : Berotec ¹	– salbutamol Ventoline (sirop)	– terbutaline Bricanyl	– formotérol Foradil ²	– bambutérol Oxéol
– pirbutérol Maxair autohaler ¹		– salbutamol Ventoline Salbutamol fort	– salmétérol Sébévent ^{1,2} Sébévent Diskus ²	– terbutaline LP Bricanyl LP
– terbutaline Bricanyl ^{1,3} Bricanyl Turbuhaler ²				
– salbutamol Airomir Autohaler ¹ Asmasal Clickhaler ² Buventol Easyhaler ² Spréor ¹ Ventodisks ² Ventoline ^{1,3}				
1 : système aérosol-doseur ; 2 : système poudre ; 3 : solution pour nébulisation				

humaines. La fixation des agonistes β_2 sur ces récepteurs augmente la sécrétion de mucus et d'eau et le battement ciliaire, accroissant ainsi la clairance mucociliaire. Les cellules de Clara et les pneumocytes de type II ont également des récepteurs β_2 dont l'activation induit une sécrétion de lipides et de surfactant qui pourrait prévenir l'atélectasie des petites bronches.² Enfin, des récepteurs β_2 sont présents sur les cellules inflammatoires (mastocytes, éosinophiles, lymphocytes T). Les agonistes β_2 inhibent in vitro la libération des médiateurs de l'inflammation par ces cellules. Cette dernière propriété expliquerait l'effet protecteur des agonistes β_2 vis-à-vis d'une provocation bronchique à l'allergène ou à l'adénosine (l'adénosine induit la dégranulation des mastocytes). Ces

propriétés anti-inflammatoires des agonistes β_2 ne semblent pas impliquées dans leur action clinique, probablement du fait d'une désensibilisation rapide, après quelques jours de traitement, des récepteurs β_2 des cellules inflammatoires à l'action stimulante des agonistes β_2 . Contrairement aux cellules inflammatoires, les muscles lisses bronchiques sont beaucoup plus résistants à la désensibilisation car ils possèdent un plus grand nombre de récepteurs β_2 et renouvellent rapidement ces derniers. Ainsi, l'effet bronchodilatateur se maintient lors d'un traitement prolongé alors que l'effet bronchoprotecteur vis-à-vis de l'allergène ou de l'adénosine est transitoire. Toutefois, l'existence de mutations rares du récepteur β_2 (ex.: l'acide aminé Gly 16) pourrait être associée,

chez les patients homozygotes pour cette mutation, à une désensibilisation plus rapide des récepteurs et à une diminution de l'efficacité bronchodilatatrice des agonistes β_2 .

En clinique, on distingue les agonistes β_2 à courte durée d'action (4 à 6 h) et les agonistes β_2 à longue durée d'action (12 h et plus).^{3,4} Parmi ces derniers, les médicaments actifs par voie inhalée (formotérol, salmétérol) agissent en se liant de façon prolongée sur les récepteurs β_2 bronchiques ou dans leur environnement immédiat. À l'inverse, les médicaments actifs par voie orale sont des agonistes β_2 à courte durée d'action qui sont libérés progressivement dans l'organisme à partir de comprimés assurant une libération progressive dans l'intestin du principe actif (terbutaline LP) ou à par-

tir d'un précurseur inactif (prodrogue) qui, une fois absorbé, est progressivement transformé dans l'organisme en molécule active (bambutérol métabolisé lentement par les cholinestérases plasmatiques en terbutaline). Les formes inhalées des agonistes β_2 doivent être, dans la mesure du possible, privilégiées car elles présentent le meilleur rapport efficacité-tolérance. Les agonistes β_2 à courte durée d'action sont utilisés pour le traitement symptomatique des crises d'asthme et des exacerbations d'un asthme persistant. Lors d'une crise d'asthme, en fonction du degré de sévérité et si les patients ne sont pas rapidement soulagés par l'administration de ces agonistes β_2 à courte durée d'action aux posologies recommandées, des doses plus élevées peuvent être administrées sous contrôle médical sous forme aérosol-doseur couplé à une chambre d'inhalation, sous forme nébulisée ou même par voie injectable sous-cutanée ou intraveineuse. Il faut remarquer que les formes injectables ne sont pas adaptées à la nébulisation. Dans les crises graves, les traitements par agonistes β_2 doivent être associés aux autres thérapeutiques (oxygénothérapie et corticoïdes systémiques), administrés sous stricte surveillance dans une unité de réanimation ou de soins intensifs.

Dans les asthmes persistants, le traitement par agoniste β_2 à courte durée d'action à la demande doit être associé à un traitement anti-inflammatoire continu. En cas de résultats insuffisants, chez les patients nécessitant des prises quotidiennes de ces agonistes β_2 de courte durée d'action et (ou) en cas de symptômes nocturnes, un agoniste β_2 à longue durée d'action est introduit. L'agoniste β_2 à courte durée d'action est alors réservé au traitement des épisodes dyspnéiques survenant malgré ce traitement bien conduit.

Les effets indésirables sont en règle générale modérés, aux posologies recommandées par voie inhalée : tremblements (habituellement transitoires, disparaissant avec la poursuite du traitement), céphalées, palpitations, tachycardie, crampes musculaires, nervosité, anxiété. À posologies élevées et (ou) par voie générale, peuvent se produire une aggravation de l'hypoxie par

inhibition de la vasoconstriction hypoxique (imposant, dans le traitement des asthmes aigus graves, l'administration conjointe d'oxygène), des troubles du rythme cardiaque, une hypokaliémie, une hyperglycémie.

Bases xanthiques : théophyllines et dérivés (bamifylline)

Ces médicaments agissent principalement en inhibant une famille d'enzymes (phosphodiésthérases) impliquées dans la dégradation intracellulaire des nucléotides cycliques, adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'inhibition de ces enzymes provoque une augmentation des concentrations intracellulaires des nucléotides cycliques et se traduit au niveau des muscles lisses bronchiques et vasculaires par une relaxation (bronchodilatation, vasodilatation), au niveau de l'épithélium par une amélioration du transport mucociliaire et au niveau des cellules inflammatoires (éosinophiles, macrophages, lymphocytes T) par une inhibition de la libération de médiateurs pro-inflammatoires. Ces propriétés anti-inflammatoires démontrées en clinique⁵ ne permettent absolument pas de considérer que les bases xanthiques peuvent se substituer à la corticothérapie dans le traitement de l'asthme. Par ailleurs, ces médicaments peuvent exercer un effet stimulant sur les centres respiratoires et améliorer la contraction diaphragmatique^{5,6}

Les bases xanthiques (tableau II) sont

des bronchodilatateurs moins efficaces que les agonistes β_2 . Dans le traitement de la crise d'asthme, les bases xanthiques ne doivent jamais être administrées seules. Dans les crises d'asthme sévères, compte tenu des risques d'effets indésirables, l'utilisation de bases xanthiques par voie intraveineuse n'est plus préconisée.⁷ Dans les formes graves (état de mal), elles peuvent être utilisées (aminophylline, bamifylline) en perfusion continue lente (0,5 à 1 mg/kg/h) après une dose de charge (5 à 7 mg/kg par voie IV en 30 min) administrée en l'absence d'un traitement préalable par bases xanthiques.

Dans le traitement de fond de l'asthme persistant, les bases xanthiques ne sont actuellement indiquées que dans les asthmes insuffisamment contrôlés par des doses correctes d'anti-inflammatoires (corticoïdes) et d'agonistes β_2 . L'intérêt de cette co-prescription a été récemment démontré chez des patients insuffisamment contrôlés par corticoïdes inhalés et agonistes β_2 de courte durée d'action.⁸ Cependant, chez ce type de patients, il est recommandé de prescrire un agonistes β_2 de longue durée d'action. En conséquence, la co-prescription de théophylline ne devrait être envisagée qu'en cas de persistance des symptômes malgré une corticothérapie associée à un agoniste β_2 de longue durée d'action.

Le groupe des bases xanthiques comprend la théophylline base (anhydre ou monohydratée) et son sel (aminophyl-

TABLEAU II

Classification des bases xanthiques administrées par voie orale (dénominations communes internationales suivies des noms commerciaux) en fonction de leur libération immédiate ou prolongée	
Libération immédiate	Libération prolongée (LP, LA)
– théophylline : Dilatane sirop Théolair cp – bamifylline Trentadil cp	– théophylline : Dilatane LP gél Euphylline LA gél Tédralan LP gél Théolair LP cp Théostat LP cp Xanthium LP gél
<i>cp : comprimé ; gél : gélule</i>	

line) plus soluble, ainsi qu'un dérivé de la théophylline, la bamifylline. Après administration orale, tous ces produits sont complètement résorbés mais fortement métabolisés par le foie. La posologie à conseiller est difficile à définir car le métabolisme hépatique de la théophylline est très variable d'un individu à l'autre (âge, tabagisme, régime alimentaire) et en fonction des maladies ou des médicaments associés. L'utilisation des formes à libération prolongée (LP) permet d'obtenir des concentrations plasmatiques stables. L'adaptation posologique est réalisée par paliers, en commençant classiquement par une posologie d'environ 5 mg/kg/j jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique sans effet indésirable (céphalées, insomnie, anxiété, tremblement des extrémités, palpitations). Cette adaptation posologique doit conduire à des concentrations plasmatiques classiquement comprises entre 7 et 20 mg/L (seuil de toxicité ≥ 20 mg/L). Les études récentes suggèrent une efficacité pour des concentrations plasmatiques voisines de 9 mg/L, obtenues pour des posologies quotidiennes de l'ordre de 5 mg/kg/j.⁸ Le dosage de la théophylline plasmatique doit être réservé à des cas d'exception, notamment : surdosage, intoxication volontaire, inefficacité clinique à des doses élevées et effets indésirables aux doses thérapeutiques usuelles.

Anticholinergiques

Les anticholinergiques disponibles actuellement (ipratropium [Atrovent], oxitropium [Tersigat]) sont des antagonistes non spécifiques des récepteurs muscariniques administrés par voie inhalée. Ils exercent leur action en bloquant l'effet de l'acétylcholine au niveau des 3 types de récepteurs muscariniques (M1, M2, M3) exprimés par le poumon. Les récepteurs M3 sont impliqués dans la contraction des muscles lisses bronchiques et la sécrétion de mucus.⁹ Un antagoniste sélectif (tiotropium) des récepteurs M3 et de longue durée d'action (environ 24 h) est en cours de développement.

De par leur mode d'action (blocage des effets de l'acétylcholine), les anticholinergiques sont des bronchodilatateurs moins puissants que les agonistes β_2

dans l'asthme. Ils sont indiqués dans le traitement des crises d'asthme et des exacerbations d'un asthme chronique en complément d'un agoniste β_2 de courte durée d'action. Cependant, leur place dans la prise en charge de l'asthme aigu grave de l'adulte n'est pas définitivement établie. Les effets indésirables sont peu nombreux : sécheresse de la bouche, irritation pharyngée. La forme nébulisée d'ipratropium peut éventuellement entraîner, en cas de projection oculaire directe, une mydriase transitoire voire un glaucome aigu chez les sujets à risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Il existe 2 associations d'un anticholinergique (ipratropium) avec un agoniste β_2 de courte durée d'action (salbutamol ou fénotérol) : Combivent et Bronchodual, respectivement. Dans l'asthme, les effets bronchodilatateurs additifs de ces associations donnent des résultats similaires à un agoniste β_2 de courte durée d'action utilisé seul par voie inhalée. Elles ont les mêmes indications que les agonistes β_2 de courte durée d'action.

Autres médicaments de l'asthme ayant des propriétés bronchodilatatrices

Les antagonistes des leucotriènes comme le montelukast (Singulair) bloquent les récepteurs CysLT1 des leucotriènes impliqués dans la constriction et l'œdème bronchiques. L'administration par voie orale du montelukast se traduit en 1 h par une bronchodilatation qui reste cependant bien inférieure à celle d'un agoniste β_2 .⁹ Ces antagonistes sont surtout considérés comme des anti-inflammatoires (cf. infra).

Anti-inflammatoires

Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GC) sont les médicaments anti-inflammatoires de référence^{11, 12} dans le traitement de l'asthme. Leur efficacité anti-inflammatoire résulte de leur capacité d'action sur la majeure partie des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (fig. 1), notamment allergique, et sur les cellules de structure de la bronche. Leurs propriétés anti-

inflammatoires résultent essentiellement de l'inhibition de la synthèse de nombreuses protéines pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines, molécules d'adhésion, cyclo-oxygénase de type 2, NO-synthase) importantes dans la physiopathologie de l'inflammation bronchique. L'inhibition de la production de tous ces médiateurs explique l'effet anti-inflammatoire majeur des glucocorticoïdes qui se traduit en clinique par l'amélioration de la fonction ventilatoire, la diminution des symptômes et de la consommation de bronchodilatateurs, et surtout par la diminution du nombre des exacerbations et de l'hyperréactivité bronchique non spécifique. L'apparition des formes inhalées a transformé la prise en charge thérapeutique de l'asthme en améliorant de façon importante le rapport bénéfice/risque des glucocorticoïdes, justifiant la recommandation de leur usage dès le stade d'asthme persistant léger (tableau III). L'efficacité d'un traitement par glucocorticoïdes inhalés ne se fait toutefois sentir qu'au bout de quelques jours de traitement. Il est recommandé de débiter à des doses quotidiennes élevées pour avoir une efficacité maximale, car l'objectif est de réduire rapidement les symptômes. Dès que le contrôle de l'asthme est obtenu, les doses quotidiennes doivent être diminuées progressivement en cherchant la dose minimale efficace, variable d'un patient à l'autre, en fonction de la sévérité de la maladie et de son ancienneté. La dose quotidienne des glucocorticoïdes par voie inhalée est habituellement répartie en 2 prises par jour. Le nombre de prises peut-être augmenté selon la sévérité et l'instabilité de la maladie. À l'inverse, l'utilisation d'une prise par jour pour améliorer l'observance, souvent mauvaise avec ces traitements, n'est justifiée que chez les patients contrôlés au terme d'un suivi prolongé. Actuellement, seul le budésonide (Pulmicort) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en monoprise quotidienne dans l'asthme persistant léger à modéré.

Les effets indésirables¹² de la corticothérapie inhalée dans l'asthme sont liés pour l'essentiel au passage systémique par voie pulmonaire auquel

TABLEAU III

Glucocorticoïdes inhalés (dénominations communes internationales suivies des noms commerciaux)

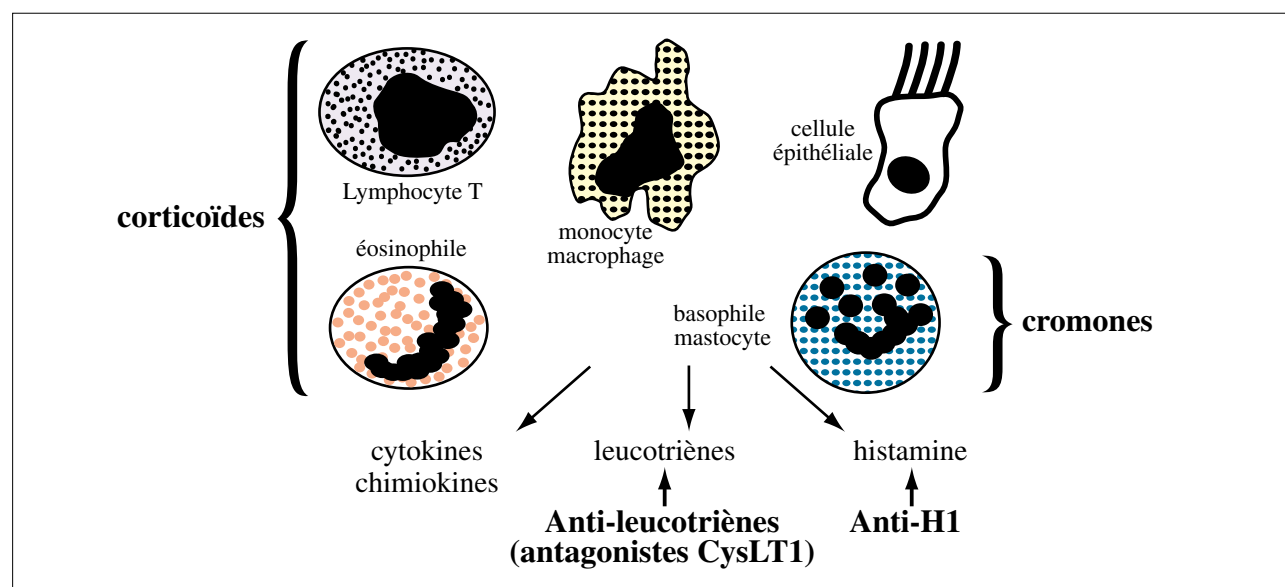
– béclométazone :	– flunisolide
Asmabec Clickhaler ²	Bronilide ¹
Beclojet ¹	– budésonide
Béclone ¹	Pulmicor Turbuhaler ²
Bécotide ¹	Pulmicort ^{1,3}
Bemedrex Easyhaler ²	– fluticasone
Prolair Autohaler ¹	Flixotide ¹
QVAR Autohaler ¹	Flixotide Diskus ²
Spir ¹	

1 : système aérosol-doseur ; 2 : système poudre ; 3 : solution pour nébulisation.

peut s'ajouter, de façon variable selon les molécules, l'absorption par voie digestive de la fraction déposée au niveau de l'oropharynx. Ce dépôt oropharyngé peut être diminué par l'utilisation d'une chambre d'inhalation et (ou) par le rinçage de la bouche après chaque inhalation. Le rinçage de bouche aurait par ailleurs l'avantage de diminuer le risque d'effets indésirables locaux (candidose). Aux posologies recommandées dans l'asthme persistant léger à modéré (et jusqu'à

1 500 µg/j d'équivalent béclométazone), les risques d'effets indésirables systémiques sont faibles. La diminution de la cortisolémie, parfois observée, est une réponse adaptée de la corticosurrénale au passage systémique du corticoïde inhalé mais n'est pas associée à une diminution de la réponse de l'axe corticosurrénalien lors d'un stress ou d'un test à l'hormone corticotrope (ACTH). À ces doses moyennes, il ne semble pas y avoir de retentissement sur la densité

osseuse, bien que les paramètres biologiques du métabolisme osseux puissent être modifiés. Les principaux effets indésirables sont la susceptibilité aux ecchymoses et une atrophie cutanée. L'apparition de ces effets indésirables est fonction de la dose quotidienne et de la durée de traitement, mais il existe, au même titre que pour l'efficacité anti-inflammatoire, une susceptibilité aux effets indésirables variable d'un patient à l'autre. Peu d'études cliniques ont comparé, de manière méthodologiquement correcte, les différents glucocorticoïdes inhalés en termes d'efficacité et (ou) de tolérance. La fluticasone (Flixotide) et une formulation récente de béclométazone permettant d'obtenir un aérosol de particules de petite taille (QVAR) ont démontré, principalement sur la fonction ventilatoire, une efficacité pour des doses quotidiennes 2 à 2,5 fois inférieures aux doses de béclométazone de référence. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires pour avoir une idée objective des différences de rapports bénéfices/risques entre les différents glucocorticoïdes en tenant compte des différentes formulations et des différents systèmes d'inhalation. Dans l'asthme persistant grave, la cor-



Les glucocorticoïdes exercent leur action anti-inflammatoire sur l'ensemble des cellules de la réaction inflammatoire bronchique. Par contre, ils n'ont pas d'effet sur la production des leucotriènes dont les effets inflammatoires peuvent être bloqués par les anti-leucotriènes (en particulier, les antagonistes des récepteurs CysLT1). Les anti-H1 bloquent les effets de l'histamine alors que les cromones inhibent principalement l'activation des mastocytes.

Nébulisations

L'utilisation d'un nébuliseur pour générer un aérosol a pour objectif le dépôt dans l'appareil respiratoire du patient d'une masse importante de médicament. Cette pratique est indiquée dans le traitement de l'asthme aigu grave et dans certains cas d'asthme chronique sévère avec insuffisance respiratoire. Les questions qui se posent au praticien concernent le choix du médicament et celui du nébuliseur.

Cinq médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la nébulisation dans l'asthme. Il s'agit de 3 bronchodilatateurs dont 2 β -mimétiques (terbutaline et salbutamol) et un anticholinergique (bromure d'ipratropium), d'un corticoïde (budésonide) et du cromoglycate disodique. Les bronchodilatateurs sont indiqués pour le traitement symptomatique des asthmes aigus graves. Le budésonide est indiqué pour le traitement de l'asthme persistant sévère de l'enfant. Le cromoglycate disodique est indiqué pour le traitement de l'asthme persistant léger.

Dans l'asthme aigu, les β -mimétiques (terbutaline ou salbutamol) sont recommandés en première intention. En cas

d'efficacité insuffisante, ils peuvent être associés (et mélangés dans la cuve de nébulisation) à l'ipratropium. La place du budésonide et du cromoglycate disodique pour le traitement de l'asthme chronique n'est pas très bien définie. Les critères de qualité d'un nébuliseur sont la masse de médicament aérosolisée par unité de temps et la granulométrie de l'aérosol. Il existe 2 types de nébuliseurs : pneumatiques et ultrasoniques. Avec les nébuliseurs pneumatiques, l'aérosol est produit sous l'effet du courant d'un gaz vecteur (air ou oxygène le plus souvent) qui alimente le nébuliseur à un débit et sous une pression donnés. Avec les nébuliseurs ultrasoniques, l'aérosolisation résulte de la vibration à très haute fréquence d'un cristal piézoélectrique. En termes de granulométrie, les aérosols sont caractérisés par le MMAD (*mass median aerodynamic diameter*) qui est le diamètre exprimé en micromètres (μ m) divisant la masse de l'aérosol en 2 moitiés également réparties de part et d'autre du MMAD. Avec les nébuliseurs pneumatiques, le MMAD est inversement proportionnel au débit de gaz vecteur. Avec les nébuliseurs ultrasoniques, le MMAD est inversement proportionnel à

la fréquence d'oscillation du quartz. Plus le MMAD est fin, plus les gouttelettes d'aérosol sont susceptibles de se déposer profondément dans l'appareil respiratoire. La figure présente les pictogrammes dont l'usage par les fabricants de nébuliseurs devrait se généraliser et qui permettent d'identifier le site de dépôt privilégié de l'aérosol compte tenu de sa granulométrie (dépôt dans la sphère ORL plus de 5 μ m ; dépôt trachéo-bronchique 2 à 6 μ m ; dépôt pulmonaire profond 0,5 à 3 μ m). Avec les bronchodilatateurs, le choix du mode de nébulisation, ultrasonique ou pneumatique, n'a pas d'importance, mais il faut privilégier une granulométrie comprise entre 2 et 6 μ m. En termes de masse de médicament inhalable par le patient, il est probable que même les nébuliseurs les moins performants permettent d'obtenir la bronchodilatation maximale. La connaissance de toutes les caractéristiques techniques des nébuliseurs n'est donc pas cruciale dans cette indication. Avec le budésonide, qui est une suspension, il faut utiliser un nébuliseur pneumatique et il ne faut pas associer d'autres médicaments dans la cuve de nébulisation (tableau).

Arnaud de CHARRY¹, Patrice DIOT²

1. Service d'accueil des urgences, CHRU Pontchaillou, 35033 Rennes cedex 9

2. Service de pneumologie, CHU Bretonneau, 37044 Tours cedex

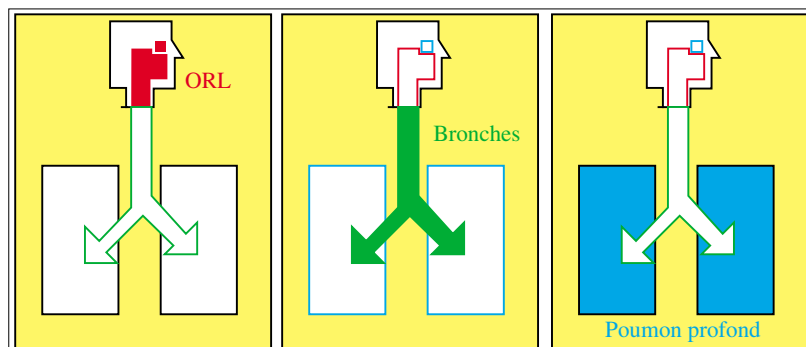
ticothérapie inhalée, même à doses très élevées, doit être toujours privilégiée par rapport à une corticothérapie orale. En cas d'exacerbations, on ajoute des cures courtes de corticothérapie par voie orale pour rétablir le contrôle de la maladie. Le retentissement d'une cure courte par voie orale, notamment sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, n'est pas corrélé à la durée du traitement, à la dose quotidienne ou cumulée du corticoïde, du moins chez des patients vierges de toute corticothérapie antérieure.¹³ Les injections de corticoïdes « retard » qui exposent les patients à une imprégnation prolongée, pouvant aller jusqu'à 5 semaines, ne sont pas recommandées.

La corticothérapie par voie générale est incontournable dans la prise en

charge de l'asthme aigu grave, mais l'effet thérapeutique se manifeste 3 h environ après l'administration avec un effet maximal entre 6 et 12 h. Des doses voisines de 1 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent semblent appropriées. Il n'y a pas d'argument pour privilégier une molécule plus qu'une autre et un rythme d'administration particulier. La durée de traitement doit être la plus courte possible, en fonction des données cliniques et ventilatoires, et la voie orale doit être relayée par la voie inhalée. Les effets indésirables de la corticothérapie générale prolongée dans l'asthme sont identiques à ceux rencontrés dans d'autres affections chroniques inflammatoires et nécessitent la même surveillance et les mêmes précautions d'emploi.

Combinaison corticoïde-agoniste β_2 de longue durée d'action

La combinaison dans un même système d'inhalation d'un corticoïde et d'un agoniste β_2 de longue durée d'action répond aux recommandations du traitement de l'asthme persistant modéré à sévère avec une administration facilitée permettant d'espérer une meilleure observance notamment de la corticothérapie. Deux combinaisons ont été développées : fluticasone-salmétérol (Séretide), disponible depuis peu, et formotérol-budésonide (Symbicort) qui le sera prochainement. De nombreuses études cliniques ont montré l'intérêt de l'association β_2 -mimétiques de longue durée d'action-corticothérapie inhalée qui permet



Pictogrammes apposés sur un système de nébulisation permettant d'identifier le site de dépôt privilégié pour le sérum physiologique

TABLEAU
Les cinq médicaments ayant, en France, l'autorisation de mise sur le marché pour la nébulisations dans l'asthme

DCI	Présentation	Indications	Possibilité de mélange
terbutaline	Flacon unidose 2 mL	Traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des BPCO* de l'adulte	ipratropium bromure
salbutamol	Flacon 10 mL	Traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des BPCO* de l'adulte	ipratropium bromure
ipratropium bromure	Flacon unidose 2 mL	Traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des BPCO* de l'adulte, en association avec un β 2-mimétique d'action rapide	terbutaline ou salbutamol
budésonide	Flacon unidose 2 mL	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant	0
cromoglycate disodique	Ampoule 2 mL	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger	0 0

DCI : dénomination commune internationale ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

d'obtenir un meilleur contrôle de l'asthme que le doublement de la dose quotidienne de corticoïdes inhalés^{14, 15} et une moindre incidence des exacerbations que sous corticothérapie isolée.¹⁵⁻¹⁷ Ce dernier point suggère que les agonistes β 2 de longue durée d'action pourraient renforcer l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes inhalés,^{18, 19} notamment en pré-activant (*priming*) les récepteurs des glucocorticoïdes.²⁰

Il semble ainsi exister une véritable coopération entre ces 2 classes thérapeutiques,^{20, 21} le corticoïde permettant de prévenir une éventuelle désensibilisation à l'action de l'agoniste β 2 et l'agoniste β 2 renforçant l'action anti-inflammatoire du corticoïde. L'indication actuelle du Séré-

tide et probablement du Symbicort (non encore publiée) est le traitement continu de l'asthme persistant chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un agoniste β 2 de courte durée d'action par voie inhalée administré à la demande, ou encore chez des patients déjà contrôlés par l'association d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par un agoniste β 2 de longue durée d'action par voie inhalée.

Anti-leucotriènes

Les leucotriènes (LT) importants dans la physiopathologie de l'asthme sont les leucotriènes cystéinés (leucotriènes C4, D4, E4). Ces leucotriènes synthé-

tisés au cours de la réaction inflammatoire bronchique sont des médiateurs bronchoconstricteurs 100 à 1 000 fois plus puissants que l'histamine. De plus, ils provoquent la formation d'un œdème de la paroi bronchique, induisent un afflux de polynucléaires (en grande majorité des éosinophiles) et stimulent la sécrétion de mucus. Chez l'homme, 3 types de récepteurs spécifiques des leucotriènes cystéinés (CysLT1, CysLT2, CysLT3) ont été identifiés. Les effets bronchoconstricteurs et inflammatoires des leucotriènes cystéinés sont relayés par les récepteurs CysLT1, expliquant l'intérêt et l'efficacité clinique du blocage de ces récepteurs par des antagonistes sélectifs comme le montelukast (Singulair) d'autant que les glucocorti-

coïdes sont peu efficaces pour contrôler la synthèse des leucotriènes.²² Les antagonistes des récepteurs CysLT1 ont ainsi un mode d'action anti-inflammatoire complémentaire de celui des corticoïdes et donc des effets cliniques additifs.²² Cet effet anti-inflammatoire complémentaire justifie l'indication actuelle des antagonistes des leucotriènes en tant que traitement additif chez des patients souffrant d'un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée et un agoniste β_2 de courte durée d'action administré à la demande.¹⁰ Le montelukast est administré par voie orale en une prise quotidienne avec une tolérance excellente. Les études en cours permettront de préciser l'intérêt de ces antagonistes en monothérapie dans l'asthme persistant léger, de les positionner vis-à-vis de l'association agoniste β_2 de longue durée d'action-corticoïde dans l'asthme modéré, et de définir leur place dans l'asthme grave.

Cromones

Les cromones, représentées par le cromogliclate de sodium (4 prises par jour, Lomudal) et le nedocromil (2 prises par jour, Tilade), sont indiquées dans le traitement en continu de l'asthme persistant léger. Elles sont administrées uniquement par voie inhalée (forme aérosol-doseur ou poudre), n'étant pas résorbées par voie digestive. Des travaux récents ne mettent pas en évidence de différence réelle entre les propriétés anti-inflammatoires des 2 cromones.²³ L'efficacité, surtout démontrée dans l'asthme persistant léger, semble voisine de celle d'une corticothérapie inhalée à faible dose. Par contre, le nedocromil est plus efficace que le cromogliclate lors de tests de provocation au métabisulfite ou à l'adénosine, mais la traduction clinique de cet avantage n'a pas été objectivée. Si les 2 produits ont la même efficacité dans l'asthme à composante allergique, le nedocromil pourrait être meilleur que le cromogliclate pour les asthmes sans cette composante allergique.²⁴

La tolérance des 2 cromones est excellente. Il n'y a pas, en pratique, d'effets indésirables. D'exceptionnelles réactions de type allergique ont

été décrites à type de prurit ou d'éruption cutanée. Les réactions locales comme de la toux ou une irritation trachéale ont été rapportées avec une très faible incidence.

Kétotifène et anti-histaminiques H1

Le kétotifène (Zaditen) est le seul anti-histaminique H1 ayant une indication dans l'asthme. En plus de l'activité anti-H1, cette molécule inhibe in vitro la dégranulation des mastocytes. L'intérêt clinique de cette propriété reste à démontrer. Les études comparatives entre cromogliclate et kétotifène chez l'enfant suggèrent que la cromone aurait une meilleure efficacité. De plus, l'efficacité du kétotifène ne devient statistiquement significative qu'au delà de la 4^e semaine de traitement.²⁵ L'indication actuelle est le traitement prophylactique de l'asthme bronchique allergique ou à composante allergique chez l'adulte ou l'enfant de plus de 6 ans. Il faut remarquer que le kétotifène n'est pas mentionné dans les recommandations internationales de prise en charge de l'asthme de l'adulte. Les effets indésirables se manifestent en général en début de traitement et sont essentiellement un effet sédatif avec somnolence et un effet oréxigène, liés à un effet anti-H1 central, ainsi qu'une sécheresse buccale qui ne serait pas liée à un effet anti-cholinergique. Les autres anti-histaminiques n'ont pas d'indication dans l'asthme de l'adulte ou de l'enfant. L'histamine est un médiateur ayant un effet vasodilatateur plus que bronchoconstricteur, expliquant l'efficacité des anti-H1 dans la rhinite allergique alors que dans l'asthme, ils n'ont pas d'efficacité reconnue. Par contre, le traitement d'une rhinite allergique peut améliorer l'asthme lorsque ces 2 maladies sont associées.

Médicaments de l'asthme d'effort

Les agonistes β_2 , le cromogliclate et le montelukast sont indiqués dans la prévention de l'asthme induit par l'exercice. La prise d'agonistes β_2 ou de cromoglycate de sodium 15 min avant l'effort peut prévenir efficacement un asthme d'effort. Dans cette indication,

le kétotifène et les anti-H1 sont inefficaces. Bien que le montelukast confère une protection équivalente aux agonistes β_2 une heure après prise orale,²⁶ son indication actuelle est le traitement préventif continu de l'asthme d'effort.

Conclusion

Le traitement de l'asthme a progressé de façon spectaculaire en 20 ans avec la mise à disposition des corticoïdes inhalés, des agonistes β_2 de longue durée d'action et récemment des anti-leucotriènes. Le contrôle des symptômes est obtenu dans la très grande majorité des cas avec une prescription adaptée à la sévérité de la maladie. Les échecs sont le plus souvent associés à une mauvaise observance. ■

SUMMARY

Anti-asthma drugs

Philippe Devillier

With respect to their main mechanism of action, anti-asthma drugs are classified as bronchodilators or anti-inflammatory drugs. Inhaled β_2 -agonists are the most effective bronchodilators. The short acting β_2 -agonists are used for the relief of acute symptoms whereas long acting β_2 -agonists are used on a regular basis, concomitantly with inhaled corticoids, for long-term control of symptoms. The others bronchodilators (methylxanthines or anticholinergics) may be used in addition to the inhaled β_2 -agonists. The treatment of bronchial inflammation is required in mild to severe persistent asthma. Inhaled corticoids are the main anti-inflammatory drugs. They have a low risk of adverse events at usual dosages. Anti-leukotrienes belong to a new class of anti-inflammatory drugs represented by montelukast in France. This drug is orally administered, well tolerated and used in addition to inhaled corticoids. Cromones and ketotifen are used only in mild persistent asthma. Inhaled β_2 -agonists, anti-leukotrienes and cromones are also used for prevention of exercise-induced asthma.

Rev Prat 2001 ; 51 : 523-31

RÉFÉRENCES

1. Nelson HS. β -adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 499-506.
2. Devillier P, Molimard M, Bessard G, Advenier C. Aspects actuels des récepteurs β_2 -adrénergiques et des β_2 -stimulants dans l'asthme. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996 ; 36 : 269-81.
3. Löfdahl CG, Chung KF. Long-acting β_2 -adrenoceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1991 ; 4 : 218-26.
4. Magnan A, Romanet S, Boniface S, Vervloet D. β_2 -mimétiques de longue durée d'action dans l'asthme : actualités. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000 ; 40 : 361-6.
5. Rabe KF, Dent G. Theophylline and airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 (suppl. 3) : 35-41.
6. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1380-8.
7. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to β_2 -agonists in adult with acute asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 4 : CD002742.
8. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1412-8.
9. Fryer AD, Jacoby DB. Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : S154-S160.
10. Devillier P, Baccard N, Advenier C. Leukotrienes, leukotriene antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part II: clinical studies with leukotriene antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma. *Pharmacol Res.* 1999 ; 40 : 15-29.
11. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 868-75.
12. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : S1-S53.
13. Henzen C, Suter A, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000 ; 355 : 542-5.
14. Greening AP, Ind PW, Nothfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher dose corticosteroids in asthma patients. *Lancet* 1994 ; 344 : 523-9.
15. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1405-11.
16. Kavuru M, Melamed J, Gross G, Laforce C, House K, Prillaman B. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 1108-16.
17. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White MV, Woodring A. Combined salmeterol 50 μ g and fluticasone propionate 250 μ g in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 527-34.
18. Oddera S, Silvestri M, Testi R, Rossi GA. Salmeterol enhances the inhibitory activity of dexamethasone on allergen-induced blood mononuclear cell activation. *Respiration* 1998 ; 65 : 199-204.
19. Pang L, Knox AJ. Synergistic inhibition by β_2 -agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor α -induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000 ; 23 : 79-85.
20. Eickelberg O, Roth M, Lörx R, Bruce V, Rüdiger J, Johnson M, Block LH. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by β_2 -adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 1005-10.
21. Taylor DR, Hancox RJ. Interactions between corticosteroids and β_2 agonists. *Thorax* 2000 ; 55 : 595-602.
22. Devillier P, Baccard N, Advenier C. Leukotrienes, leukotriene antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part I: synthesis, receptors and role of leukotrienes in asthma. *Pharmacol Res.* 1999 ; 40 : 3-13.
23. Parnham MJ. Sodium cromoglycate and nedocromil sodium in the therapy of asthma, a critical comparison. *Pulm Pharmacol* 1996 ; 9 : 95-105.
24. Schwartz HJ, Blumenthal M, Brady R *et al.* A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil sodium and placebo. *Thorax* 1996 ; 109 : 945-52.
25. Le Roux P, Daire I, Rousseau C, Duquenois A, Le Luyer B. Place des anti-allergiques dans le traitement de l'asthme. In : Caulin C, Chevret S, Bergmann JF, Pons G (eds). *Les médicaments de l'asthme chez l'enfant. Recherche clinique et Décision thérapeutique.* Paris : Springer, 2000.
26. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER. Comparative effects of long-acting β_2 -agonists, leukotriene receptor antagonists and α 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 500-6.